

Hipertansiyon Araştırmalarında Kullanılan Deneysel Modeller

Experimental Models Used in Hypertension Research

Meryem Temiz Reşitoğlu, Demet Sinem Güden, Seyhan Şahan Fırat
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Hipertansiyon, inme, koroner arter hastalıkları ve ani kardiyak ölümleri gibi kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörüdür. Etiyolojisine bağlı olarak birçok farklı hipertansiyon tipi bulunmakta olup, bu hipertansiyon tipleri farklı modellerde araştırılmaktadır. Deneysel hayvan modellerinin kullanımı hipertansiyonun etiyojisi, patofizyolojisi, komplikasyonları ve tedavisi gibi pek çok konuda değerli bilgilerin elde edilmesini sağlamaktadır. Bu amaçla, çalışmalarda kullanılacak uygun deneysel yöntem ve deney hayvanı, araştırmanın tasarımı ve sınırlamaları düşünülerek seçilmelidir. Deney hayvanlarındaki hipertansiyon ile insanda görülen hipertansiyon arasında önemli farklılıklar olması nedeniyle deneysel çalışmalardan elde edilecek sonuçların insana ekstrapolasyonu da son derece önemlidir. Bu derlemede hipertansiyon araştırmalarında kullanılan çeşitli deneysel modeller incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, deneysel modeller, deney hayvanları

Abstract

Hypertension is the most important risk factor for cardiovascular diseases such as stroke, coronary artery disease and sudden cardiac death. Depending on the etiology, there are many different hypertension types, these types of hypertension are investigated in different models. The use of experimental animal models has provided valuable information on many aspects of hypertension such as etiology, pathophysiology, complication and treatment. For this purpose, appropriate experimental method and animal to be used in these studies should be selected considering the design of the study and its limitations. Since significant differences exist between hypertension in experimental animals and human hypertension the extrapolation of results obtained from experimental studies to humans is extremely important. In this review, various experimental models which are used in hypertension research were evaluated.

Keywords: Hypertension, experimental models, experimental animals

GİRİŞ

Hipertansiyon, etiyojisinde genetik faktörleri ve çevresel etkenleri de içeren, kardiyovasküler hastalıklar içerisinde en sık görülen heterojen, multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık, dünya genelinde görülme sıklığının yüksek olması ve son organ zedelenmelerine yol açması nedeniyle önem taşımaktadır ve araştırma alanı olarak da büyük ilgi çekmektedir (1). Hipertansiyon, iskemik ve hemorajik inme ile kardiyak ölümler için en önemli risk etkeni olarak kabul edilmektedir (2). Bu hastalıkla ilgili eğitim programlarına ve yüksek kan basıncını normale çeviren ilaçların kullanılıyor olmasına karşın, hipertansiyon halen "sessiz katil" olarak tanımlanmaktadır (1). Hipertansiyon, toplam periferik damar direncinde artma, kalpte hipertrofik değişimler, kalp debisinde artma, artmış sempatik sinir sistemi etkinliği, ateroskleroz gibi damar düz kas hücrelerinde yapısal değişimler ve böbrek işlevlerinde bozulma ile karakterize bir hastalıktır (3). Hipertansiyonun görülme sıklığının her geçen yıl artıyor olması deneysel hayvan modellerinin geliştirilmesinin önemini de beraberinde getirmiştir (4). Hipertansiyonun patofizyolojisinde birçok etkenin yer alması hipertansiyon araştırmalarında birbirinden farklı deneysel hayvan modellerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (2, 5). Bununla birlikte, deneysel hayvan modellerinde hipertansiyon gelişimi insandakine göre farklı patojenez ve karakteristik özellikler sergileyebilmektedir. Bu nedenle, deneysel hayvan çalışmalarından elde edilecek bulguları kliniğe uyarlayabilmek için uygun deney hayvanı modelini seçmek ve elde edilen sonuçları titizlikle analiz etmek gerekmektedir (3). Hipertansiyon araştırmaları için yapılan deneysel hipertansiyon modellerinde kullanılacak olan ideal deney hayvanının kardiyovasküler sistem yapısı ve anatomisi ile birlikte hemodinamik ve fizyolojik özellikleri açısından insaninkine benzer özellikler taşıması gerekmektedir. Seçilecek olan deney modeli, insanda görülen hipertansiyonun karakteristik özelliklerini ve komplikasyonlarını göstermekle birlikte, kronik stabil hipertansiyon çalışmalarına izin vermeli, hipertansiyonla ilgili hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin ölçümüne olanak sağlamalıdır (4, 6).

Genel olarak hipertansiyon için ideal bir deneysel hayvan modeli aşağıdaki kriterleri taşımalıdır (7):

- Küçük hayvanlarda uygulanabilir olmalı
- Bir ilacın olası antihipertansif etkilerini değerlendirmek için uygun olmalı
- Uygulama kolay ve yinelenebilir olmalı
- İnsanlarda gözlenen hipertansiyon türlerinin bazılarıyla karşılaştırılabilir olmalıdır.

Bununla birlikte, belirtilen kriterleri tam olarak taşıyan bir deneysel hayvan modeli bulunmamaktadır. Ayrıca, araştırmanın tasarımı ve diğer sınırlamalar seçilecek hayvan modelini belirlemektedir. Deneysel hipertansiyon modelleri, genetik modeller ve genetik

Sorumlu Yazar/Correspondence Author: Seyhan Şahan Fırat E-posta/E-mail: seyhansahan06@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.11.2015 **DOI:** 10.5152/clinexphealthsci.2016.052

©Copyright by 2016 Journal of Marmara University Institute of Health Sciences - Available online at www.clinexphealthsci.com

©Telif Hakkı 2016 Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü - Makale metnine www.clinexphealthsci.com web sayfasından ulaşılabilir

olmayan modeller olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır (Şekil 1). Hipertansiyon oluşturmak için kullanılan deneysel modeller Tablo 1'de listelenmiştir (8).

Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Renovasküler Hipertansiyon

Renovasküler hipertansiyon en yaygın kullanılan deneysel hipertansiyon modelidir. Renovasküler hipertansiyonda renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) önemli rol oynamaktadır (9, 10).

Renovasküler hipertansiyon oluşturmak için kullanılan farklı yöntemler aşağıda özetlenmiştir.

• Goldblatt Yöntemi

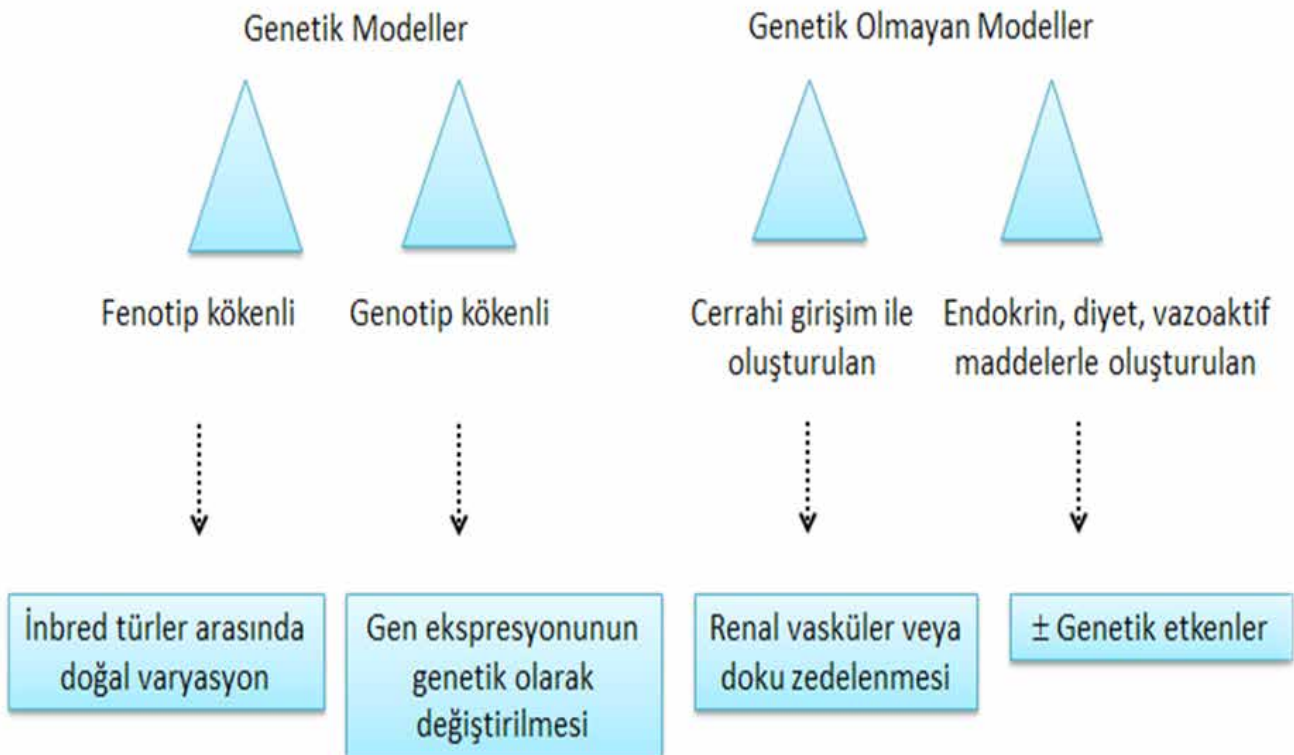
1934 yılında Goldblatt ve ark. (11) tarafından köpeklerde geliştirilen bu yöntem hipertansiyonda kullanılan ilk deneysel modeldir ve renal arterlerin kısmi olarak daraltılması esasına dayanmaktadır. Köpekler dışında tavşan, sıçan ve maymunlarda da kullanılan deneysel bir yöntemdir (12). En çok kullanılan hipertansiyon yöntemidir. Oluşturulan renal iskemiye karşı yanıt olarak gelişen renovasküler hipertansiyonda RAAS etkin bir rol oynamaktadır (11). Renal hipertansiyon, deneysel olarak, periferik RAAS ve sempatik sinir sistemini etkinleştiren renal arterlerin daraltılması ile oluşturulmaktadır (9, 13). Tavşanlarda ve sıçanlarda renal arterin daraltılması için "U" şeklinde gümüş klips kullanılmaktadır (14). Anestezi altında 120-200 g ağırlığındaki sıçanların sol renal arterlerinin aorta yakın bir bölgesine 0,2 mm'lik gümüş klip yerleştirilir ve renal arterler 4-0 boyutunda ipek sütür ile bağlanarak %50'den daha fazla oranda daraltılır (15). Renal arter ligasyonundan 4 hafta sonra, art arda 2 gün sistolik kan basıncının 160 mmHg'dan yüksek olması hipertansiyon geliştiğini göstermektedir (13).

Goldblatt yöntemi;

- 2K-1C modeli (2-kidney, 1-clip)
- 1K-1C modeli (1-kidney, 1-clip)
- 2K-2C modeli (2-kidney, 2-clip) olmak üzere gruplandırılmıştır.

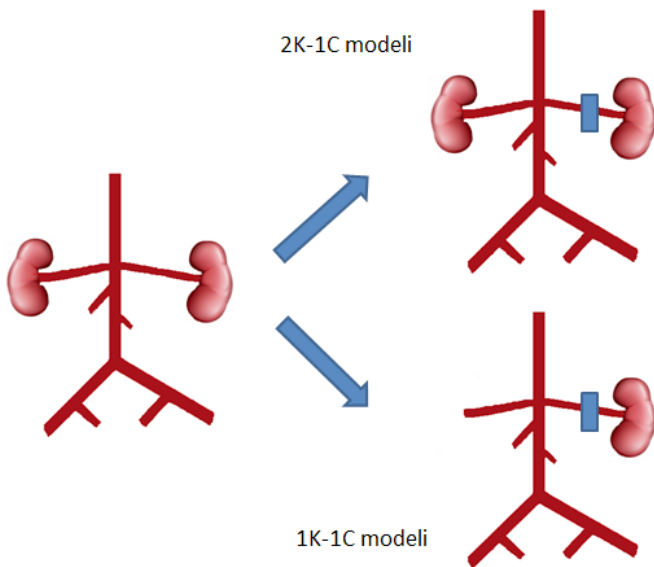
2K-1C Modeli: Bu modelde böbrek arterlerinden biri, diğer böbrek arterine dokunulmadan, tek taraflı olarak daraltılmaktadır (Şekil 2) (7). Renal arteri daraltılan böbrekte azalmış olan renal arter basıncı nedeniyle plazma renin etkinliği artmaktadır (4). Dolaşımda anjiyotensin II düzeylerinin artmasına aracılık eden, artmış plazma renin etkinliği sonucunda kan basıncı yükselmektedir (10, 14, 16). Sıçanlarda 2K-1C modeli ile oluşturulan hipertansiyon erken dönemde artmış plazma renin etkinliği ile belirgindir ve klasik renine bağımlı hipertansiyon modelini temsil etmektedir (17). 2K-1C modeli ile oluşturulan hipertansiyonun başlangıç evresinde bütünlüğü bozulmamış böbrek nedeniyle su ve tuz tutulumu gözlenmezken, yaklaşık 6 hafta sonra artmış anjiyotensin II düzeyleri adrenal korteksten aldosteron salgılanmasına neden olmaktadır. Aldosteron nedeniyle artan su ve tuz tutulumu, renin düzeylerini azaltmakta ve bu andan itibaren renine bağımlı hipertansiyon, hacme bağımlı hipertansiyona dönüşmektedir (Şekil 3) (10, 12, 15).

1K-1C Modeli: Tek bir böbrek arterine klip yerleştirilmesinin ardından tek taraflı nefrektomi uygulanarak hipertansiyonun gelişmesine neden olan bir yöntemdir (Şekil 2). Bu yöntem, tek böbreğe sahip hastalarda renal arter stenozunun klinik tablosunu yansıtmaktadır. Ayrıca, bu yöntemde kan basıncının yükseldiği başlangıç evresinde RAAS'nin rol oynamasına karşın, bu model hacme bağımlı bir yöntemdir ve bu nedenle RAAS etkinliği ikinci planda yer almaktadır (Şekil 3). Bu deneysel model, özellikle hacim artışına bağlı olarak gelişen hipertansiyon çalışmalarında tercih edilmektedir (18, 19).



Tablo 1. Hipertansiyon oluşturmak için kullanılan deneysel hayvan modeller ve yöntemler

Renovasküler hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Goldblatt yöntemi; • 2 böbrek 1 klip • 1 böbrek 1 klip • 2 böbrek 2 klip • Renal parenkimal hipertansiyon • Aort koarktasyonu • Renal kütlelinin azaltılması
Diyet ile oluşturulan hipertansiyon: Aşırı tuz uygulanması ile oluşturulan hipertansiyon
Endokrin kaynaklı hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Mineralokortikoid ile oluşturulan hipertansiyon • Glukokortikoidler ile oluşturulan hipertansiyon
Nörojenik hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Sinoaortik baroreseptör denervasyonu ile oluşturulan hipertansiyon • Beynin elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması ile oluşturulan hipertansiyon
Psikojenik hipertansiyon
Genetik hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> • Fenotip kaynaklı modeller • Spontan hipertansif sıçanlar • Dahl tuza duyarlı sıçanlar • Sınırdaki (boderline) hipertansif sıçanlar • Genotip kaynaklı modeller • Transgenik hipertansiyon modelleri
Diğer farmakolojik modeller: <ul style="list-style-type: none"> • Obezite ile ilişkili hipertansiyon • Kolinomimetik ilaçlarla oluşturan hipertansiyon • Anjiyotensin II ile oluşturulan hipertansiyon • Kadmiyum ile oluşturulan hipertansiyon • Nitrik oksit inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon • Uterus iskemisine bağlı gelişen hipertansiyon



Şekil 2. Goldblatt yönteminin şematik gösterimi. K: kidney; C: clip

2K-2C Modeli: Her iki böbrek arterinin veya aortun daraltılması ile oluşturulan ve seyrek kullanılan bir yöntemdir (10). Hemodinamik ve nörohümorale özellikleri açısından 1K-1C yöntemi ile oluşturulan hipertansiyona göre herhangi bir farklılık göstermemektedir (20). 2K-2C ile oluşturulan hipertansiyon modeli klinikte bilateral renal arter stenozunu temsil etmektedir (4).

• Renal Parenkimal Hipertansiyon

Köpek, tavşan ve sıçanlara uygulanan bu hipertansiyon modelini oluşturmak için kullanılan yöntemler aşağıda özetlenmiştir (7).

Page Hipertansiyon Modeli: Bu modelde böbrek dokusunun etrafı selofan bir yaprak ile sarılmakta ve renal hilusun etrafından ipek sütür ile gevşek olarak bağlanmaktadır. Böbreklerin her ikisi veya yalnızca bir böbrek yukarıdaki gibi sarılarak diğeri cerrahi yöntemle çıkartılabilir (21). 3-5 gün içerisinde böbrek dokusunun etrafında yabancı bir materyale karşı verilen doku reaksiyonu sonucu fibrokollajen yapıda bir kabuk oluşmaktadır. Oluşan bu kabuk renal parenkimaya baskı uygulayarak renal vasküler basıncın azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, periferik damar direncinde artmaya ve bunun sonucunda da kan basıncında yükselmeye yol açan ekstrasellüler hacmi artırmaktadır. Bu hipertansiyon modelinde, hayvanların çoğu şiddetli hipertansiyon gelişmesi nedeniyle 2 ay içerisinde ölmektedir (12, 21, 22).

Grollman Hipertansiyon Modeli: Hipertansiyonun bu modeli de köpek, tavşan ve sıçanlara uygulanmaktadır. Bu deneysel yöntemde böbrek dokusunun çevresi 8 rakamı çizecek biçimde bağlanarak hipertansiyon oluşturulmaktadır (23).

• Aort Koarktasyonu ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Renal kan akımı, aorta bası uygulanarak azaltılabilmektedir. Koarktasyon, renal arterlerin hemen üzerinde, renal arter ile süperiyor mesenterik arter arasında veya iki renal arter arasında sağ arterin üzerindeki ve sol arterin altındaki koarktasyon bölgesinden yapılabilmektedir (24). Kan basıncındaki artış 2K-1C modelinde gözlenen artış ile benzerlik göstermektedir. Bu deneysel modelde hipertansiyon oluşturmak için koarktasyonun ardından tek taraflı nefrektomi yapılması da gerekmektedir (12, 25).

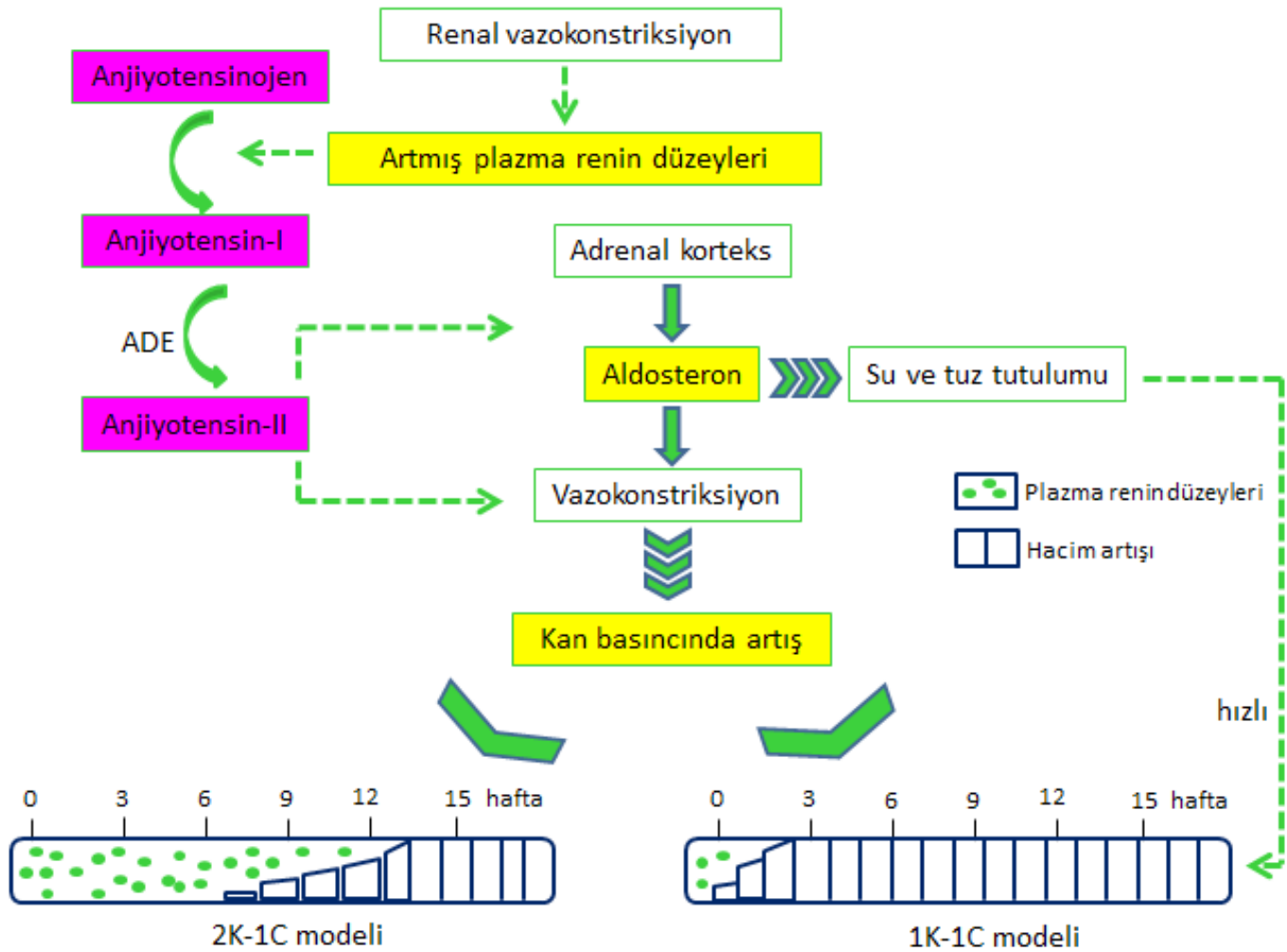
• Renal Kütlelinin Azaltılması ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Renal kütlelinin cerrahi olarak 5/6'sının azaltılması ile hipertansiyon oluşturulmaktadır. Bu yöntemde, sağ böbrek çıkartılarak, sol renal arterin 2 veya 3 dalı bağlanarak sol böbrekte enfarktüs de oluşturulabilmektedir (26).

• Diyet Kaynaklı Hipertansiyon Modelleri

Uzun süreli olarak yüksek miktarda tuz, şeker veya yağlı besinleri içeren diyet ile beslenme durumunda bazı hayvan türlerinde ve insanlarda hipertansiyonun gelişebildiği bilinmektedir (27-29).

Fizyolojik olarak böbrekler, günlük alınan tuzu ekstrasellüler hacimde artışa neden olmaksızın kolaylıkla atabilmektedir. Ancak, epidemiyolojik verilere göre popülasyonda ortalama tuz alımının artması, hipertansiyonun görülme sıklığında ciddi bir artışın olabileceğini göstermektedir (7). Sıçanların sürekli olarak aşırı miktarda tuz içeren diyet ile beslenmesi sonucunda insandaki bu hipertansiyonu morfolojik olarak taklit edebilen bir model oluşturulmaktadır (30). Yüksek miktarda tuz içeren diyetle oluşturulan bu hipertansiyon modelinde sıçan ve tavşanlara 9-12 ay boyunca %1-2 sodyum klorür içeren içme suyu verilmektedir (14, 31). Köpeklerde yüksek tuz alımı ile birlikte tek



Şekil 3. Renovasküler hipertansiyonun gelişme mekanizması. ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim

tarafı nefrektomi uygulanması ile 3-4 hafta gibi daha kısa bir sürede hipertansiyonun gelişmesi sağlanabilmektedir (32).

Yüksek yağ ve şeker içeren diyet ile beslenenlerde gözlenen oksidatif stres ve nitrik oksit (NO) oluşumunun azalması reaktif oksijen türleri aracılığıyla hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (33). Kan basıncının yükselmesi yüksek yağ ve şeker içeren diyetle beslenen hayvanlarda NO yararlanımının azalması, yüksek tuz içeren diyetle beslenen hayvanlarda ise tuza olan duyarlılığın artması ile ilişkilendirilmektedir (34).

Bazı çalışmalar sürekli olarak fruktoz ile beslenen sıçanlarda, normal beslenen sıçanlara göre daha kısa bir süre içerisinde insülin direnci, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipertrigliserideminin geliştiğini göstermektedir (35-37). Ortaya çıkan bu metabolik değişiklikler esansiyel hipertansiyon gelişmesine aracılık etmektedir. Beş hafta boyunca % 21 protein, % 5 yağ, % 60 karbonhidrat, % 0.49 sodyum ve % 0.49 potasyum içeren fruktozdan zengin diyetle beslenen erkek Sprague-Dawley sıçanlarda hiperinsülinemi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gelişmektedir. Yüksek fruktoz diyetine maruz bırakılan sıçanlarda 7 haftaya dek sistolik kan basıncı yükselmektedir (38, 39).

Endokrin Kaynaklı Hipertansiyon Modelleri

• **Mineralokortikoid ile Oluşturulan Hipertansiyon:** Mineralokortikoid uygulanması ile oluşturulan hipertansiyon 60 yıldan daha uzun bir süre önce geliştirilen ve halen en yaygın olarak kullanılan endokrin kaynaklı bir yöntemdir (40, 41). Selye ve ark. (42) ilk kez 11-deoksikortikosteron asetat (*deoxycorticosterone acetate*; DOCA) tuzu uygulanan sıçanlarda hipertansiyonun oluştuğunu göstermişlerdir. Yaklaşık olarak 300 ile 1000 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda DOCA'nın subkütan (s.k.) enjeksiyonu sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için yeterlidir. DOCA'nın erkek sıçanlarda, dişi sıçanlara göre daha hızlı gelişen ve daha şiddetli hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (43). Bu hipertansiyon modeli sıçanlar dışında köpek ve domuzlarda da oluşturulabilmektedir (41). DOCA, su ve tuz geri emilimini artırarak plazma hacmini ve dolayısıyla kan basıncını yükseltmektedir. Bununla birlikte, DOCA, su tutulumuna ve vazokonstriksiyona neden olan vazopressin salgılanmasına neden olmaktadır. DOCA tuzu ile oluşturulan hipertansiyon modelinde RAAS baskılanmaktadır (44). Bununla birlikte, DOCA ile oluşturulan bu hipertansiyon modeli Anjiyotensin II (A-II)'den bağımsız, renin düzeylerinin düşük olduğu ve aşırı hacim artışının olduğu bir modeldir (45). Hipertansiyonun bu modeli, içme suyuna eklenen tuz (%0,9 NaCl) ile birlikte DOCA uygulamasının

ardından tek taraflı nefrektomi veya bazen de renal kütlenin cerrahi olarak azaltılması ile oluşturulmaktadır (41). Mineralokortikoid ile oluşturulan hipertansiyon modelinde gözlenen renal etkiler insandaki hiperaldosteronizm ile benzerlik göstermektedir.

DOCA tuzu ile oluşturulan hipertansiyon (a) sıvı hacminde artış, (b) kalp kütlesinde gözlenen %30 oranında artmanın neden olduğu kalp debisinde artış, (c) endotel hücrelerde işlev bozukluğu, (d) proteinüri ve (e) glomerüloskleroz ile belirgindir (46).

Bu deneysel hipertansiyon modeli sodyuma bağımlı düşük renin düzeyleri ile belirgindir. Tek taraflı nefrektomi uygulanması ve oral yoldan yüksek miktarda tuz verilmesi gibi gereksinimler bu yöntemin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır (20). DOCA ile oluşturulan hipertansiyon modellerinde şiddetli hipertansiyon ve hipertrofi gelişmesi nedeniyle uzun süreli, kronik ve stabil hastalıklar için uygun bir yöntem olarak kabul edilmemektedir (4).

• Glukokortikoidler ile Oluşturulan Hipertansiyon: Glukokortikoidler ile oluşturulan hipertansiyon modelinde, sağlıklı hayvanlara aşırı miktarda glukokortikoid uygulanması ile hipertansiyon oluşturulmaktadır (47). Kan basıncındaki artışın mekanizması RAAS ile ilişkilendirilmektedir. Glukokortikoidlerin, sıçanlarda ve farelerde RAAS etkinliği aracılığıyla hipertansiyon oluşturmaya karşın, etkinliği DOCA tuzuna göre düşüktür (47, 48). Erkek Sprague-Dawley sıçanlara 11 gün boyunca adrenokortikotropik hormon (ACTH; 0,2 mg/kg/gün; s.k.) veya deksametazon (20 µg/kg/gün; s.k.) uygulanarak hipertansiyon oluşturulabilmektedir. Araşidonik asit metabolizmasının ürünlerinden biri olan 20-hidroksieikozatetraenoik asit (20-HETE) damar tonüsünü düzenleyen eikozanoitlerden biridir. 20-HETE, küçük arterler üzerinde vazokonstriktör etkiye ve aynı zamanda natriüretik etkiye sahiptir. ACTH ile hipertansiyon oluşturulmuş erkek Sprague-Dawley sıçanlarda 20-HETE'nin idrar ile atılımının arttığı tespit edilmiştir. Bu durum ACTH ile oluşturulan hipertansiyonun patojenezinde 20-HETE'nin rol oynayabileceğini göstermektedir (49).

Nörojenik Hipertansiyon Modelleri

Santral sinir sisteminin hipertansiyonun gelişmesine katkısı olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır. Nörojenik hipertansiyon, esas olarak nöronal değişim sonucunda devam eden hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sinoaortik baroreseptörlerin denervasyonu ile oluşturulan hipertansiyon nörojenik modeller içerisinde sık kullanılan yöntemdir.

• Sinoaortik Baroreseptörlerin Denervasyonu: En sık kullanılan nörojenik hipertansiyon modelidir. Karotit sinüsteki baroreseptörlerin tam anlamıyla denervasyonu için iki taraflı vagotomi ve ardından %5 fenol ve alkol uygulanmalıdır. Bu durum kan basıncında ani bir artışa neden olmaktadır (50). Artmış olan kan basıncı yaklaşık 2 gün içerisinde normal düzeylere geri dönmektedir. Bu deneysel model sadece akut hipertansiyon modelini temsil etmektedir (10).

Sıçanlarda sinoaortik denervasyon ile oluşturulan hipertansiyon, DOCA-tuzu ile oluşturulan veya renovasküler hipertansiyon ile karşılaştırılabilir belirlen ve devam eden kan basıncı artışına neden olmaktadır (51).

Bazı araştırmacılar köpeklerde, sinoaortik denervasyon yapılan hayvanların kontrol grubuna göre kan basıncında herhangi bir artışa neden olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Ayrıca, sinoaortik denervasyon yapılan köpeklerin kan basınçlarının çok değişken olduğu bulunmuş-

tur (52). Bu sonuçlar, baroreseptörlerin birincil işlevlerinin kan basıncının düzenlenmesi olmadığı, ancak uyarılma, postür değişiklikleri ve günlük ritmin neden olabileceği kan basıncı değişimlerini en aza indirme olduğunu göstermiştir (53).

• Beyinde farklı bölgelerin elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması sıçanlarda hipertansiyonun gelişmesine neden olmaktadır. Hipotalamusun elektriksel olarak uyarılması veya rostral ventrolateral medulla glutamat enjeksiyonu gibi kimyasal maddeler aracılığıyla sıçanlarda hipertansiyon oluşturulabilmektedir (54, 55).

Psikojenik Hipertansiyon Modelleri

Yinelenen bir biçimde stres etkenine maruz kalınması sonucunda gelişen kan basıncındaki yükselmenin sürekli hipertansiyona yol açabileceği bilinmektedir (56). Bu hipertansiyon modelinde sınırda (*borderline*) hipertansif sıçanlar kullanılmaktadır. Sınırdaki hipertansif sıçanların günlük, kısa süreli (20 dakika) veya uzun süreli (120 dakika) olarak stres etkenine maruz bırakılması 2 hafta içerisinde hipertansiyonun gelişmesine neden olmaktadır (56). Hayvanların 120 dakika boyunca stres etkenine maruz bırakılması, 20 dakika boyunca maruz bırakılmasına göre, sistolik kan basıncını göreceli olarak daha fazla artırmaktadır (56-58).

Emosyonel uyarılar, psikososyal stres, hareketsizleştirme ile oluşturulan stres ve elektiriksel uyarılar gibi birbirlerinden farklı stres etkenlerinin olmasına karşın hemen hemen hepsi deneysel çalışmalarda benzer sonuçlar oluşturmaktadır (57, 58). İnsanlarda hipertansiyonun gelişmesinde stres etkeni önemli bir etken olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle hipertansiyonun bu modeli de hipertansiyon patofizyolojisine ilişkin çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (7).

Genetik Hipertansiyon Modelleri

Genetik modeller genel olarak fenotipe ve genotipe dayalı deneysel modeller olmak üzere 2 başlık altında gruplandırılmaktadır. 1963 yılında Okamoto ve Aoki (59) fizyolojik, farmakolojik veya cerrahi girişime gerek duymayan yeni deneysel hipertansiyon modellerini ileri sürmüşlerdir. Genetik hipertansiyon modelleri esansiyel hipertansiyonun tedavisi ile ilgili çalışmaların yanı sıra, esansiyel hipertansiyonun profilaksisi ve komplikasyonlarının patojenezi ile ilgili çalışmalarda da kullanılabilmektedir (60).

• Fenotip Kaynaklı Modeller

Fenotip kaynaklı sıçan modelleri hipertansiyon araştırmaları için uygun deneysel modellerden biridir. Genellikle, hipertansif sıçan soyları, birkaç nesil boyunca istenen fenotipi gösteren hayvanların seçici olarak üretilmesiyle elde edilmektedir. Genetik açıdan homojeniteyi yakalayabilmek amacıyla istenen özellikteki sıçanlar 20 nesil boyunca çiftleştirilmektedir.

Spontan Hipertansif Sıçanlar: 1963 yılında Okamoto ve Aoki (59) fizyolojik, farmakolojik ve cerrahi girişim uygulanmaksızın yeni bir deneysel hipertansiyon modeli geliştirmişlerdir. Spontan hipertansif sıçanlar, köken olarak Wistar sıçanların kendi aralarında çiftleştirilmesiyle elde edilmektedir. Wistar-Kyoto sıçanlar ise hipertansif olmayan kontrol grubunu oluşturmaktadır (59). Bu sıçanlarda herhangi bir işlem uygulanmaksızın 4-6 hafta içerisinde gelişen hipertansiyon, çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir (61). Bu modelin insandaki esansiyel hipertansiyonun patofizyolojisiyle benzerlik göstermesi nedeniyle önemi büyüktür (62). *In vivo* çalışmalar, hipertansiyonun erken evrelerinde spontan hipertansif sıçanların kalp debisi artarken,

periferik damar direncinin normal olduğunu göstermiştir. Ancak, hipertansiyonun ilerleyen evrelerinde artmış olan kalp debisinin normal düzeylere gerilemesi ve hipertrofiye uğrayan kan damarlarında artan toplam periferik direnç ile belirgindir (63). Hipertansiyonun ilerlemesi ile birlikte (6-24 ay içerisinde) kalpte kardiyak hipertrofi ile ilişkili, ilerleyen yapısal değişimler gelişebilmektedir (64).

En az 6 farklı spontan hipertansif sıçan türü bulunmaktadır. Smirk, Yeni Zelanda türü Japon hipertansif sıçan türü ile benzerlik göstermesi rağmen sıklıkla kullanılan sıçan türü değildirler (65). Bununla birlikte, Bianchi ve ark. (66)'nın geliştirmiş oldukları Milantürü ise renal sodyum ve su metabolizmasında değişiklikler nedeniyle esansiyel hipertansiyonu yansıtamamaktadır. Dahl tarafından geliştirilen bir başka sıçan türü sodyuma dirençli normotansif kontrol türlerine göre sodyum alımına karşı aşırı duyarlılık göstermektedir (67). Bu türlerin yanı sıra, son zamanlarda İsrail'de Sabra, Fransa'da ise Lyon türü sıçanlarda yetiştirilmiştir (68, 69).

İnme oluşumuna yatkın spontan hipertansif sıçanlar (*stroke-prone spontaneously hypertensive rats*; SHRSP), spontan hipertansif sıçanlardan yetiştirilmelerine karşı daha yüksek kan basıncına sahiptirler. Bu sıçanlar spontan olarak serebrovasküler lezyon gelişmesi sonucunda oluşan inme nedeniyle ölüme çok yatkındırlar (70). İnme çalışmaları için en çok kullanılan hayvan modelidir ve kendiliğinden inme gelişen tek hayvan modeli olarak kabul edilmektedir. İnme lezyonlarının görülme sıklığı erkek sıçanlarda %80, dişilerde ise %60'a ulaşabilmektedir ve yaygın serebral arteriyoskleroz ile birlikte görülmektedir (71). İnsanlarda inme nedeniyle ölüm oranının yüksek olması ve oluşan felcin, hayvan modeli ile benzerlik göstermesi nedeniyle bu model insanlarda gelişebilen inme çalışmalarında kullanılmaktadır (72).

Dahl Tuza Duyarlı Sıçanlar: Dahl tuza duyarlı sıçanlar, Dahl ve ark. (73) tarafından, köken olarak Sprague-Dawley sıçanlardan yetiştirilmiştir. Bu sıçanların normal tuz diyeti ile beslendiklerinde bile hipertansif duruma gelmeleri bu sıçan soyunun tuza duyarlı genetik bir model olduğunu göstermektedir (60). Dahl ve ark. (74) bu sıçanlardan, hipertansiyon gelişmesine karşı birbirlerine ters genetik özelliklere sahip 2 farklı tür elde etmişlerdir; tuza duyarlı (*Dahl salt-sensitive*; Dahl SS) ve tuza dirençli (*Dahl salt-resistant*; Dahl SR) türler. Dahl tarafından yetiştirilen bu sıçanlar Rapp ve ark. (75) tarafından genetik olarak saflaştırılan ve tuza duyarlı/Jr ve tuza dirençli/Jr olarak adlandırılan bu türler günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Tuza duyarlı/Jr türü sıçanlarda göreceli olarak daha düşük tuz diyeti (%0,4 NaCl içeren diyet) ile hipertansiyon oluşturulabilmektedir (75).

Dahl türü sıçanlarda genetik olarak tuza duyarlı hipertansiyon gelişmesinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında tuza duyarlı sıçanlar insüline karşı direnç göstermektedir ve gelişen hipertansiyona karşı aferent arteriyol direncinde azalma ve glomerül içi basınçta artma biçiminde yanıt vermektedirler (76). Bu durum insülin direnci ile hipertansiyonun birbirlerine paralel ancak birbirlerinden bağımsız bir şekilde gelişmesinin kalıtsal olabileceğini göstermektedir (77).

Sınırdaki Hipertansif Sıçanlar: Sınırdaki hipertansif sıçanlar (*borderline hypertensive rats*; BHR) kullanılarak yapılan araştırmalar, genetik özelliklerin, çevresel stres etkenlerine karşı verilen hem davranışsal ve hem de kardiyovasküler yanıtlara aracılık edebileceğini göstermiştir (60). BHR, spontan hipertansif sıçanlar ile normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarının birinci nesil yavrularıdır ve her iki ebeveyninin genetik

özelliklerini taşıyan bu soy çevresel etkenler aracılığıyla gelişen hipertansiyon için genetik bir modeldir. (78).

Çevresel stres etkenlerinin hangi mekanizma ile hipertansiyon gelişimine yol açtığı bilinmemekle birlikte, sempatik sinir sistemi etkinliğindeki artış aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir. Akut çevresel strese maruziyet sırasında, bu sıçan soyunda plazma noradrenalin derişiminin arttığı ve vasküler reaktivitede değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (79). BHR'ler yüksek plazma vazopressin derişimi ve kardiyak hipertrofi gelişmesine de duyarlıdır (60).

• Genotip Kaynaklı Modeller

Hipertansiyonun moleküler yönü üzerine yapılan araştırmalar önemli bir aşamaya gelmiştir ve hipertansiyonun gen duyarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Klinik araştırmalarının yanı sıra, genotip kaynaklı modellerin tasarlanması hipertansiyonun olası genetik kökeninin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. Kan basıncını düzenleyen peptitleri veya reseptörleri kodlayan genlerin zedelenmesi, hipertansiyon patojenezindeki özgün mekanizmaların rolünün açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Transgenik yöntemler koyun, keçi, inek ve tavuk gibi pek çok türe uygulanabilmesine karşın, fareler, araştırmacılar tarafından en çok tercih edilen ve en başarılı sonuçların elde edildiği hayvan türü olarak kabul edilmektedir (6).

Transgenik Hipertansiyon Modelleri: Transgenik hipertansiyon modelleri kan basıncını düzenleyen genlerin aşırı ekspresyonu ile oluşturulabilmektedir. Spesifik bir genin hipertansiyon patojenezindeki rolünü incelemek için kusursuz bir deneysel modeldir. Ancak, transgenik hipertansiyon modelleri insanda görülen hipertansiyonu tam olarak temsil etmemektedir. Mullins ve ark. (80) prototipik TGR(mREN2)27 transgenik sıçanı geliştirmişlerdir. Bu sıçanlara fare Ren-2 geninin eklenmesi ve bu genin aşırı ekspresyonunun sağlanması hipertansiyona aracılık etmektedir (3). Transgenik modellerin aynı soydan gelen ve genetik değişikliğe uğramamış hayvanları normotansif kontrol grubu olarak kullanılmaktadır (3).

Diğer Farmakolojik Modeller

• Anjiyotensin II ile Oluşturulan Hipertansiyon

Anjiyotensin II, damar tonüsünün ve kan basıncının fizyolojik düzenlenmesinde ve hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda önemli role sahiptir. RAAS'ın son ürünü olan Anjiyotensin II'nin kardiyovasküler homeostazda önemli fizyolojik rolü vardır. Güçlü vazokonstriktör etkisine ek olarak, kalp ve damarda düz kas proliferasyonunu uyandır (81).

Anjiyotensin II infüzyonuna dayanan deneysel hipertansiyon modeli, postmenopozal hipertansiyon, preeklampsi, vasküler yeniden modellenme, vasküler yaşlanma ve neovaskülarizasyon gibi klinik patolojik durumları yansıtmak amacıyla yeğlenmektedir (3).

Anjiyotensin II'nin (0,7 mg/kg/gün, s.k.) mini pompa kullanılarak infüzyonu ile 4-8 hafta içerisinde hipertansiyon geliştirilebilmektedir (82, 83).

• Kadmiyum ile Oluşturulan Hipertansiyon

Hipertansiyonun bu modeli 2 hafta boyunca sürekli olarak kadmiyum klorür (CdCl₂) (1 mg/kg/gün, i.p.) uygulanması ile oluşturulmaktadır. CdCl₂ uygulanması ile hipertansiyonun gelişmesinin mekanizması, kadmiyum metalinin parsiyel agonist etki ile kalsiyum iyonunun etkisini taklit etmesi ve damar düz kası üzerine doğrudan daraltıcı etkisi ile açıklanmaktadır (31).

• Kolinomimetik İlaçlar ile Oluşturulan Hipertansiyon

Bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin (10-80 µg/kg, i.v.) ve doğrudan etkili muskarinik agonist olan oksotremorin (20-40 µg/kg) doza bağımlı olarak kan basıncında artışa neden olmaktadır. Kolinomimetik ilaçlarla oluşturulan hipertansiyon modelinde santral kolinerjik mekanizmalar ve periferik sempatik sinir sistemi etkinliği yer almaktadır (84, 85). Oksotremorin uygulamasından 5-10 dakika önce metil skopolamin (1 mg/kg) uygulaması, bu modelde görülen başlangıç hipotansiyonunu önlemektedir (85).

• Kronik NO İnhibisyonu ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Endotelium, damar düz kas hücrelerinin tonüsüne katkıda bulunan, *shear stres* ve asetilkolin gibi çeşitli uyaranların vazodilatör etkilerine aracılık eden, tüm arter ve venlerin iç yüzeyini kaplayan tek katlı hücre tabakasıdır (86). Asetilkolin, endotel hücrelerinin membranında bulunan muskarinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak bir otakoit olan ve hücre membranından kolaylıkla diffüze olabilme özelliğine sahip olan NO'nun sentezi ve saliverilmesine aracılık etmektedir. Endotel hücrelerinden damar düz kas hücrelerine diffüze olan NO, siklik guanozin 5' monofosfat aracılığıyla hücre içi kalsiyumderişimini azaltan kalsiyum pompasını etkinleştirerek vazodilatasyona yol açmaktadır (87). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi ile L-arjinin amino asidinin deaminasyonu ile sentezlenmektedir (88). NO sentezi enantiyomere özgü bir tepkimedir ve Nω-monometil-L-arjinin (*N^ω-monomethyl-L-arginine*; L-NMMA) ile inhibe olurken D-enantiyomeri ile inhibe edilmemektedir (89). L-NMMA dışında Nω-nitro-L-arjinin metil esteri (*N^ω-nitro-L-arginine methyl ester*; L-NAME) ve N-iminoetil-L-ornitin (*N-iminoethyl-L-ornithine*; L-NIO) de NOS enzimini inhibe etmektedir.

L-NAME'nin oral yoldan kronik uygulanması glomerüloskleroz, glomerüler iskemi ve interstisyel infiltrasyon ile belirgin renal zedelenme ile birlikte seyreden hipertansiyon oluşturmaktadır (90, 91). Sürekli olarak L-NAME uygulaması zamana ve doza bağımlı olarak hipertansiyona neden olmaktadır (92). L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon, periferik vazokonstriksiyon nedeniyle artan vasküler direnç ile belirgindir. Biancardi ve ark. (93), L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonun başlangıç evresinde ve sürdürülmesinde artan sempatik etkinliğin neden olduğu vazokonstriksiyonun rol oynadığını göstermişlerdir. L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon modelinde kan basıncının yükselmesi, sol ventrikülün kütlesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın ventrikül çapının azalması ile belirgin, yeniden modellenme ile ilişkilendirilmektedir. Bu hipertansiyon modelinde gelişen hipertrofi, benzer kan basıncı düzeyleri oluşturan diğer modellere göre görece daha zayıftır (94). L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon, artmış adrenomedüller sistem ve RAAS etkinliği ile ilişkilidir. Modelin fizyolojik ve patolojik karakteristikleri esansiyel hipertansiyonla benzerlik göstermektedir (3).

• Obezite ile İlişkili Hipertansiyon Modeli

Obez Zucker sıçanlar ile Wistar Kyoto sıçanların arasında çaprazlama ile elde edilen Wistar *Fatty* sıçanlarda 16. haftadan itibaren hiperinsülinemi ve hipertansiyon gelişmektedir. Bu sıçan soyu, hiperinsülinemi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için iyi bir model temsil etmektedir (95).

• Uterus İskemisine Bağlı Gelişen Hipertansiyon

Preeklampside olduğu gibi, uterus iskemisi sıçan ve maymunlarda hipertansiyon gelişmesini uyabilir (14, 96, 97). Maymunlarda gebeliğin 116±7. günlerinde, düşük aortik basınç, renal arterlerin hemen al-

tından aortun daraltılması ile 24±11 mmHg kadar azalmaktadır ve bu durum hayvanlarda sürekli bir hipertansiyona neden olmaktadır (98).

SONUÇ

Hipertansiyon araştırmalarında tasarlanan çalışmaların amaçlarına uygun şekilde bir deneysel hipertansiyon modeli seçilmelidir. Bununla birlikte, insan ve deney hayvanı arasındaki anatomik, fizyolojik ve patolojik farklılıklar çalışmalarda tercih edilecek olan deneysel modeli sınırlandırmaktadır. Unutulmamalıdır ki, deney hayvanlarındaki hipertansiyon ile insanda görülen hipertansiyon arasında önemli farklılıklar olması nedeniyle deneysel çalışmalardan elde edilecek sonuçların insana ekstrapolasyonu da son derece önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.Ş.F., M.T.R.; Tasarım - S.Ş.F., M.T.R.; Denetleme - S.Ş.F.; Kaynaklar - M.T.R.; Malzemeler - S.Ş.F., M.T.R.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.Ş.F., M.T.R.; Analiz ve/veya Yorum - S.Ş.F., M.T.R.; Literatür taraması - S.Ş.F., M.T.R.; Yazıyı Yazan - S.Ş.F., M.T.R.; Eleştirel İnceleme - S.Ş.F., M.T.R., D.S.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - S.S.F., M.T.R.; Design - S.S.F., M.T.R.; Supervision - S.S.F.; Resource - M.T.R.; Materials - S.S.F., M.T.R.; Data Collection&/or Processing - S.S.F., M.T.R.; Analysis&/or Interpretation - S.S.F., M.T.R.; Literature Search - S.S.F., M.T.R.; Writing - S.S.F., M.T.R.; Critical Reviews - S.S.F., M.T.R., D.S.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Monassier L, Combe R, Fertak LE. Mouse models of hypertension. *Drug Discov Today Dis Models* 2006; 3: 273-81. [CrossRef]
2. Taş-Tuna A. Hipertansiyon Modelleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2013; 5: 45-8.
3. Yetik-Anacak G, Sevin G. Deneysel Hipertansiyon Modelleri. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010; 3: 50-62.
4. Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 89-105. [CrossRef]
5. Johns C, Gavras I, Handy DE, Salomao A, Gavras H. Models of Experimental Hypertension in Mice. *Hypertension* 1996; 28: 1064-9. [CrossRef]
6. Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 160-73. [CrossRef]
7. Badyal K, Lata H, Dadhich AP. Animal models of Hypertension and effect of drugs. *Indian J Pharmacol* 2003; 35: 349-62.
8. Tasić D, Najman S. Certain experimental models in biomedical research of hypertension. *Medicine and Biology* 2008; 15: 81-4.
9. Ferrario CM. Importance of rennin-angiotensin-aldosterone system (RAS) in the physiology and pathology of hypertension. *Drugs* 1990; 39: Suppl 2: 1-8. [CrossRef]
10. Ganong WF. Review of medical physiology. 19th ed. London: Prentice Hall International Inc; 1999. p.670-5.
11. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-79. [CrossRef]
12. Boura ALA, Green AF. Antihypertensive agents. In: Laurence DR, Bacharach AL. Eds. Evaluation of drug activities pharmacometrics. Vol.1, London: Academic Press; 1964. p.431-53. [CrossRef]

13. Mok JSL, Kong ML, Hutchinson JS. Cardiovascular effects of central and peripheral administration of dopamine in hypertensive and normotensive rats. *Indian J Pharmacol* 1985; 17: 192-6.
14. Goldblatt H. Direct determination of systemic blood pressure and production of hypertension in rabbit. *Proc Soc Exp Bio Med* 1960; 105: 213-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Cangiano JL, Rodriguez-Sargent C, Martinez-Maldonado M. Effects of antihypertensive treatment on systolic blood pressure and renin in experimental hypertension in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 310-3.
16. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1998. p.201-208.
17. Gavras H, Brunner HR, Thurston H, Laragh JH. Reciprocation of renin dependency with sodium volume dependency in renal hypertension. *Science* 1975; 188: 1316-7. [\[CrossRef\]](#)
18. Freeman RH, Davis JO, Watkins BE, Stephens GA, DeForrest JM. Effects of continuous converting enzyme blockade on renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 1979; 236: F21-4.
19. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey JE, Laragh JH. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science* 1971; 174: 1344-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Sarikonda KV, Watson RE, Opara OC, DiPette DJ. Experimental animal models of hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 3: 158-65. [\[CrossRef\]](#)
21. Page IH. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *J Am Med Ass* 1939; 113: 2046. [\[CrossRef\]](#)
22. Roberts-Thomson P, McRitchie RJ, Chalmers JP. Experimental hypertension produces diverse changes in the regional vascular responses to endothelin-1 in the rabbit and the rat. *J Hypertens* 1994; 12: 1225-34. [\[CrossRef\]](#)
23. Grollman A. The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 174: 263-70.
24. Thiedemann KU, Holubarsch C, Medugarac I, Jacob R. Connective tissue contraction and myocardial stiffness in pressure overload hypertrophy: a combined study of morphologic, morphometric, biochemical and mechanical parameters. *Basic Res Cardio* 1983; 78: 140-55. [\[CrossRef\]](#)
25. Gabel RA, Kivlighn SD, Siegl PK. The effect of chronically administered L-158,809 on the development of hypertension in subtotaly nephrectomized Munich Wistar rats. *FASEB J* 1992; 6: 982.
26. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985; 76: 612-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachofeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, et al. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension* 1995; 26: 1074-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Kang DG, Moon MK, Sohn EJ, Lee DH, Lee HS. Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1779-83. [\[CrossRef\]](#)
29. Giani JF, Mayer MA, Mu-oz MC, Silberman EA, Höcht C, Taira CA, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. *Am J Physiol Endoc M* 2009; 296: 262-71.
30. Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. In: Pork KD, Cottier PT, eds. *Essential hypertension-an international symposium*. Berlin: Springer-Verlag; 1960. p.53-65. [\[CrossRef\]](#)
31. Rathod SP, Shah N, Balaraman R. Antihypertensive effect of dietary calcium and diltiazem, a calcium channel blocker on experimentally induced hypertensive rats. *Indian J Pharmacol* 1997; 29: 99-104.
32. Coleman TG, Guyton AC, Young DB, DeClue JW, Norman RA, Manning RD, et al. The role of kidney in essential hypertension. *Clin Exp Pharm Physiol* 1975; 2: 571-81. [\[CrossRef\]](#)
33. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation an hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension* 2000; 36: 423-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Roberts CK, Vaziri ND, Sindhu RK, Barnard RJ. A highfat, refined carbohydrate diet affects renal NO synthase protein expression and salt sensitivity. *J Appl Physiol* 2003; 94: 941-6. [\[CrossRef\]](#)
35. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven MG. Fructose induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10: 512-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Reaven MG, Twersky J, Chang H. Abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism in dahl rats. *Hypertension* 1991; 18: 630-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Erlich Y, Rosenthal T. Contribution of nitric oxide to the beneficial effects of enalapril in the fructose-induced hyperinsulinemic rats. *Hypertension* 1996; 28: 754-7. [\[CrossRef\]](#)
38. Madar Z, Malamed EC, Zimlichman R. Acarbose reduces blood pressure in sucrose-induced hypertension in rats. *J Med Sci* 1997; 33: 153-9.
39. Rosen P, Ohly P, Gleihmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rats. *J Hypertension* 1997; 15: 31-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Selye H. Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. *Can Med Assoc J* 1942; 47: 515-9.
41. Terris JM, Berecek KH, Cohen EL, Stanley JC, Whitehouse WM Jr, Bohr DF. Deoxycorticosterone hypertension in the pig. *Clin Sci Mol Med* 1976; 3: 303-5. [\[CrossRef\]](#)
42. Seyle H, Bois P. The hormonal production of nephrosclerosis and periarteritis nodosa in the primate. *Br Med J* 1957; 1: 183-6. [\[CrossRef\]](#)
43. Crofton JT, Share L. Gonadal hormones modulate deoxycorticosterone-salt hypertension in male and female rats. *Hypertension* 1997; 29: 494-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Sharma PK, Vyawahare NS, Ladhha A. Preclinical screening model for hypertension in rodents: A review. *Pharmacologyonline* 2010; 3: 458-72.
45. Sahan-Firat S, Jennings BL, Yaghini FA, Song CY, Estes AM, Fang XR, et al. 2,3',4,5'-Tetramethoxystilbene prevents deoxycorticosterone-salt-induced hypertension: contribution of cytochrome P-450 1B1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: 1891-901. [\[CrossRef\]](#)
46. Pinto YM, Paul M, Ganten D. Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 77-88. [\[CrossRef\]](#)
47. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion: further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. *J Exp Med* 1965; 122: 533-45. [\[CrossRef\]](#)
48. Knowlton AI, Loeb EN, Stoerk HC, White JP, Heffernan JF. Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomized rats given cortisone acetate. *J Exp Med* 1952; 96: 187-205. [\[CrossRef\]](#)
49. Zhang Y, Hu L, Mori TA, Barden A, Croft KD, Whitworth JA. Arachidonic acid metabolism in glucocorticoid-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 557-62. [\[CrossRef\]](#)
50. Sharma ML. Antihypertensive activity of scoparone. *Indian J Pharmacol* 1985; 17: 219-22.
51. Kreiger EM. Neurogenic hypertension in the rat. *Cir Res* 1964; 15: 511-21. [\[CrossRef\]](#)
52. Reis DJ, Doba N, Nathan MA. Neurogenic arterial hypertension produced by brainstem lesion. In: Onesti G, Fernandes M, Kim KE, eds. *Regulation of blood pressure by the central nervous system*. New York: Grune and Stratton; 1976. p. 35-51.
53. Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflexes in daily control of arterial pressure and other variables in dog. *Cir Res* 1973; 32: 564-78. [\[CrossRef\]](#)
54. Juskevich JC, Robinson DS, Whitehorn D. Effect of hypothalamic stimulation in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Eur J Pharmacol* 1978; 51: 429-39. [\[CrossRef\]](#)
55. Machado BH, Brody MJ. Role of the nucleus ambiguus in the regulation of heart rate and arterial pressure. *Hypertension* 1988; 11: 602-7. [\[CrossRef\]](#)
56. Hatton DC, DeMerritt J, Coste SC, McCarron DA. Stress induced hypertension in the borderline hypertensive rat: stimulus duration. *Physiol Behav* 1993; 53: 635-41. [\[CrossRef\]](#)
57. Henry JP, Liu YY, Nadra WE, Qian CG, Mormede P, Lemaire V, et al. Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension* 1993; 21: 714-23. [\[CrossRef\]](#)
58. Lawler JE, Barker GF, Hubbard JW, Cox RH, Randall GW. Blood pressure and plasma renin activity responses to chronic stress in the borderline hypertensive rat. *Physiol and Behav* 1984; 32: 101-5. [\[CrossRef\]](#)

59. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963; 27: 282-93. [\[CrossRef\]](#)
60. Dornas WC, Silva ME. Animal models for the study of arterial hypertension. *J Biosci* 2011; 36: 731-7. [\[CrossRef\]](#)
61. Zicha J, Kunes J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat. *Physiol Rev* 1999; 79: 1227-82.
62. Trippodo NC, Frohlic ED. Similarities of genetic spontaneous hypertension. *Circ Res* 1981; 48: 309-19. [\[CrossRef\]](#)
63. Smith TL, Hutchins PM. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat. *Hypertension* 1979; 1: 508-17. [\[CrossRef\]](#)
64. Engelmann GL, Vitullo JC, Gerrity RG. Morphometric analysis of cardiac hypertrophy during development, maturation, and senescence in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1987; 60: 487-94. [\[CrossRef\]](#)
65. Smirk FH, Hall WH. Inherited hypertension in rats. *Nature* 1958; 182: 727-8. [\[CrossRef\]](#)
66. Bianchi G, Baer PG, Fox U, Dazzi L, Pagetti D, Giovannetti HM. Changes in renin, water balance and sodium balance in genetically hypertensive rats. *Cir Res* 1975; 36: 153-61. [\[CrossRef\]](#)
67. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion: evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exp Med* 1962; 115: 1173-90. [\[CrossRef\]](#)
68. Zamir N, Gutman Y, Ben-Ishay D. Hypertension and brain catecholamines distribution in the Hebrew University Sabra H and N rats. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55: 105-7. [\[CrossRef\]](#)
69. Vincent M, Bornet H, Berthezene F, Dupont J, Sassard J. Thyroid function and blood pressure in two new strains of spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1980; 54: 391-5.
70. Okamoto K, Aoki K. Establishment of stroke prone spontaneously hypertensive rats (SHR). *Cir Res* 1973; 34: 143-53.
71. Yamori Y. Predictive and preventive pathology of cardiovascular diseases. *Acta Pathol Jpn* 1989; 39: 683-705. [\[CrossRef\]](#)
72. Yamori Y, Horie R, Handa H, Sato M, Fukase M. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke* 1976; 7: 46-53. [\[CrossRef\]](#)
73. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature* 1962; 194: 480-2. [\[CrossRef\]](#)
74. Shehata MF. Important genetic checkpoints for insulin resistance in salt-sensitive (S) Dahl rats. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 19. [\[CrossRef\]](#)
75. Rapp JP, Dene H. Development and characteristics of inbred strains of Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats. *Hypertension* 1985; 7: 340-9. [\[CrossRef\]](#)
76. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994; 23: 531-50. [\[CrossRef\]](#)
77. Channa ML, Somova L, Nadar A. Facets of the metabolic syndrome in Dahl hypertensive rats. *Cardiovas J S Afr* 2004; 15: 61-3.
78. Sanders BJ, Lawler JE. The borderline hypertensive rat (BHR) as a model for environmentally-induced hypertension: a review and update. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 207-17. [\[CrossRef\]](#)
79. Fuchs LC, Hoque AM, Clarke NL. Vascular and hemodynamic effects of behavioral stress in borderline hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Am J Physiol Reg I* 1998; 274: 375-82.
80. Mullins JJ, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature* 1990; 344: 541-4. [\[CrossRef\]](#)
81. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993; 91: 2268-74. [\[CrossRef\]](#)
82. Gorbea-Oppliger C, Kanagy NL, Fink GD. Losartan (DuP753) reverses angiotensin-induced hypertension in conscious rats. *FASEB J* 1992; 6: 1810.
83. Kregge SH, Hodgins JB, Hagaman JR, Smithies O. A non invasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension* 1995; 25: 1111-5. [\[CrossRef\]](#)
84. Ozkutlu U, Onat F, Aslan AN, Oktay S. Central muscarinic M2 cholinceptors involved in cholinergic hypertension. *Eur J Pharmacol* 1993; 250: 349-54. [\[CrossRef\]](#)
85. Smith EC, Padnos B, Cordon CJ. Peripheral versus central muscarinic effects on blood pressure, cardiac contractility heart rate, and body temperature in the rat monitored by radio telemetry. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89: 35-42. [\[CrossRef\]](#)
86. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6. [\[CrossRef\]](#)
87. Shepherd JT, Katusic ZS. Endothelium-derived vasoactive factors. *Hypertension* 1991; 18: 76-85. [\[CrossRef\]](#)
88. Forstermann U, Nakan M, Tracey WR, Pollock JS. Isoforms of nitric oxide synthase: functions in the cardiovascular system. *Eur Heart J* 1993; 14: 10-15.
89. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6. [\[CrossRef\]](#)
90. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *J Clin Invest* 1992; 90: 278-81. [\[CrossRef\]](#)
91. Ribeiro MO, Antunes E, de-Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 298-303. [\[CrossRef\]](#)
92. Li J, Deng LY, Grove K, Deschepper CF, Schiffrin EL. Comparison of effect of endothelin antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on blood and vascular structure in spontaneous hypertensive rats treated with N omega-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension* 1996; 28: 188-95. [\[CrossRef\]](#)
93. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 401-8. [\[CrossRef\]](#)
94. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Katz SE, Douglas PS, et al. Chronic N G-Nitro-L-Arginine methyl ester-induced hypertension novel molecular adaptation to systolic load in absence of hypertrophy. *Circulation* 2000; 101: 423-9. [\[CrossRef\]](#)
95. Yamakawa T, Tanaka S, Tamura K, Isoda F, Ukawa K, Yamakura Y, et al. Wistar fatty rat is obese and spontaneously hypertensive. *Hypertension* 1995; 25: 146-50. [\[CrossRef\]](#)
96. Combs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 215-23. [\[CrossRef\]](#)
97. Davison RL, Hoffmann DS, Butz GM, Aldape G, Schlager G, Merrill DC, et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39: 337-42. [\[CrossRef\]](#)
98. Kolatkar SB, Kulkarni SD, Joglekar GV. Quantitative evaluation of blood pressure responses in dogs to various vasoactive agents under the influence of commonly used anaesthetics. *Indian J Pharmacol* 1973; 5: 378-83.